

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

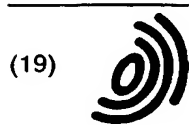
Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) **EP 0 850 647 A1**

(12) **DEMANDE DE BREVET EUROPEEN**

(43) Date de publication:
01.07.1998 Bulletin 1998/27

(51) Int Cl.⁶: **A61K 31/565**, A61K 31/58,
A61K 31/585

(21) Numéro de dépôt: 97403115.5

(22) Date de dépôt: 22.12.1997

(84) Etats contractants désignés:
**AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC
NL PT SE**

(30) Priorité: 23.12.1996 FR 9615828

(71) Demandeur: **HOECHST MARION ROUSSEL**
92800 Puteaux (FR)

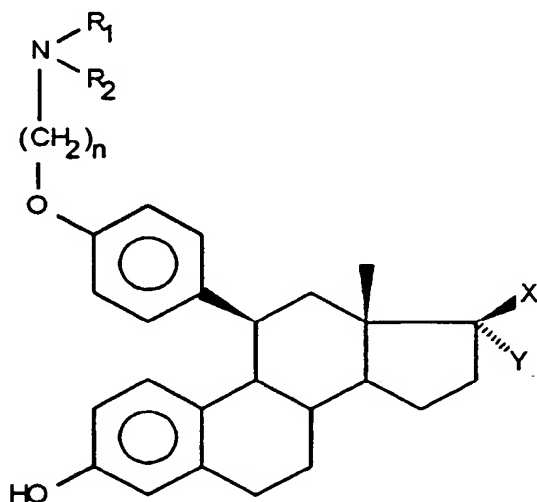
(72) Inventeurs:
• Bouali, Yamina
94800 Villejuif (FR)
• Nique, François
94170 Le Perreux Sur Marne (FR)

- Philibert, Daniel
94210 La Varenne Saint Hilaire (FR)
- Teutsch, Jean-Georges
93500 Pantin (FR)
- van de Velde, Patrick
75019 Paris (FR)

(74) Mandataire: **Vieillefosse, Jean-Claude et al**
Hoechst Marion Roussel
Département des Brevets
102, Route de Noisy
93235 Romainville Cédex (FR)

(54) **Application de composés stéroïdes substitués en II pour la fabrication de médicaments ayant une activité estrogène dissociée**

(57) L'invention a pour objet l'application de composés stéroïdes de formule (I) :



(I)

dans laquelle n, R₁, R₂, X et Y sont tels que définis dans la description, pour la fabrication de médicaments destinés au traitement hormonal substitutif de la ménopause ou de la périménopause, n présentant que peu ou pas d'activité estrogène au niveau utérin.

EP 0 850 647 A1

Description

La présente invention concerne l'application de composés stéroïdes substitués en position 11 pour la fabrication de médicaments destinés au traitement hormonal substitutif de la ménopause ne présentant que peu ou pas d'activité

estrogène au niveau utérin.

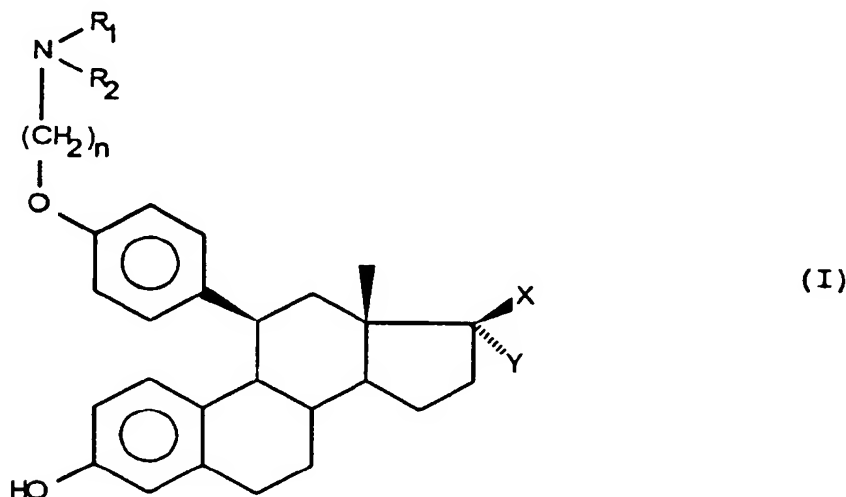
L'ostéoporose est une pathologie qui se caractérise par une réduction quantitative et qualitative du tissu osseux, suffisante pour entraîner des fractures vertébrales ou périphériques, ce de façon spontanée ou à l'occasion de traumatismes minimes. Bien que cette affection soit d'origine multifactorielle, c'est la ménopause qui, chez la femme, constitue le facteur prépondérant de la perte osseuse ou ostéopénie.

Cette ostéopénie se manifeste par une raréfaction et une modification de l'architecture de l'os spongieux qui a pour conséquence d'accentuer la fragilité squelettique et le risque fracturaire. La perte osseuse s'accroît fortement après la ménopause en raison de la suppression de la fonction ovarienne et atteint 3 à 5 % par an pour se ralentir après 65 ans.

Dans un but thérapeutique, la carence hormonale post ménopausique peut être compensée par une hormonothérapie substitutive où l'estrogène joue un rôle majeur en préservant le capital osseux. Mais l'estrogénothérapie au long cours s'accompagne parfois d'effets indésirables sur l'appareil génital (hyperplasie endométriale, tumeur mammaire...), ce qui constitue un inconvénient majeur et limite son application.

Il convient donc de trouver d'autres composés que l'oestradiol ayant une activité estrogène dissociée, à savoir une activité estrogène au niveau osseux, tout en n'ayant pas ou peu d'activité d'hyperplasie endométriale, ni d'activité de prolifération de tumeur mammaire.

L'invention a donc pour objet l'application de composés de formule générale (I) :



dans laquelle :

n est un entier égal à 2 ou 3,

soit R_1 et R_2 identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone,

soit R_1 et R_2 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle mono ou polycyclique saturé ou insaturé, aromatique ou non aromatique, de 5 à 15 chaînons renfermant éventuellement de 1 à 3 hétéroatomes additionnels choisis parmi l'oxygène, le soufre et l'azote, non substitué ou substitué,

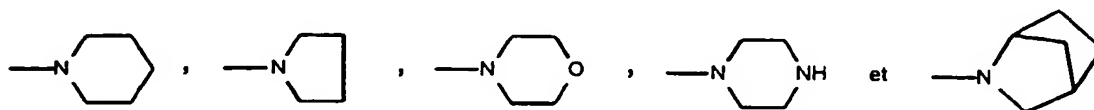
soit X représente un radical hydroxyle éventuellement estérifié et Y représente un atome d'hydrogène, un radical alkényle ou alkynyle renfermant de 2 à 4 atomes de carbone, et soit X et Y forment ensemble avec l'atome de carbone qui les portent l'un des cycles suivants :



soit X et Y forment ensemble un groupement oxo, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement hormonal substitutif de la ménopause, ou de la périménopause, ne présentant que peu ou pas d'activité œstrogène au niveau utérin.

Par radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, on entend les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, tert-butyle.

Lorsque R_1 et R_2 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle, il s'agit notamment des hétérocycles mono ou bicycliques renfermant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi l'oxygène et l'azote, comme des hétérocycles choisis parmi pyrrolyle, imidazolyle, indolyle, pyridyle, pyrazinyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, thiazolyle, oxazolyle, furazonyle, pyrazolinyle, thiazolinyle, et tout particulièrement les hétérocycles saturés suivants :



Lorsque cet hétérocycle est substitué, il l'est notamment par un groupement alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone au niveau de l'atome d'azote.

Par radical alkényle ou alkynyle renfermant de 2 à 4 atomes de carbone on entend de préférence les radicaux suivants :

$-C\equiv CH$, $-C\equiv C-Me$, $-C\equiv C-CH_2CH_3$, $-CH=CH_2$, $-CH=CH-Me$, $-CH=CH-CH_2CH_3$.

Le trait ondulé signifie que le radical alkényle présente une configuration (E) ou (Z).

Lorsque X est un radical hydroxyle éventuellement estérifié, on entend les groupements $OCO-alc1$ dans lesquels $alc1$ est un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone et de préférence les groupements $-OCOMe$ ou $OCOEt$.

Par sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables, on entend les sels d'addition formés avec des acides minéraux ou organiques sur l'amine. Il peut alors s'agir des acides chlorhydrique, bromhydrique, nitrique, sulfurique, phosphorique, acétique, formique, propionique, benzoïque, maléique, fumarique, succinique, tartrique, citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique, alcane sulfonique tels que les acides méthane ou éthane sulfonique, arylsulfoniques, tels que les acides benzène ou paratoluène sulfonique et arylcarboxyliques.

Parmi les symptômes et les conséquences de la ménopause, on entend plus précisément les bouffées de chaleur, les sueurs, l'atrophie et la sécheresse vaginale, les symptômes urinaires et à long terme la diminution de la masse osseuse et l'augmentation du risque de fracture, ainsi que la perte de la protection cardio-vasculaire offerte par les œstrogènes.

L'invention a donc plus particulièrement pour objet l'application de composés de formule (I) tels que définis précédemment pour la préparation d'un médicament destiné à la prévention ou au traitement de l'ostéoporose, ne présentant que peu ou pas d'activité œstrogène au niveau utérin.

L'invention a plus particulièrement pour objet l'application telle que définie plus haut des composés de formule (I) dans laquelle n est égal à 2.

L'invention a plus particulièrement pour objet l'application telle que définie plus haut des composés de formule (I) dans laquelle :

n est égal à 2,

soit R_1 et R_2 identiques ou différents représentent un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, soit R_1 et R_2 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un groupement pipéridino, pyrrolidino ou 2-azabicyclo(2.2.1)hept-2-yle,

soit X représente un radical hydroxyle et Y représente un atome d'hydrogène, un radical $-C\equiv CH$, $-C\equiv C-Me$, $-CH=CH-Me$ (E) ou $-CH=CH-Me$ (Z)

soit X et Y forment ensemble avec l'atome de carbone qui les portent l'un des cycles tels que définis précédemment,

ainsi que de leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

L'invention a tout particulièrement pour objet l'application telle que définie plus haut des composés de formule (I) dont les noms suivent :

5

- 11 β -[4-[2-(diméthylamino)éthoxy]phényl]-19-nor-17 α -pregna-1,3,5(10)-trièn-20-yne-3,17 β -diol,
- 11 β -[4-[2-(1-pyrrolidinyl)éthoxy]phényl]-estra-1,3,5(10)-triène-3,17 β -diol,
- 11 β -[4-[2-(1-pipéridinyl)éthoxy]phényl]-estra-1,3,5(10)-triène-3,17 β -diol,
- (17R) 11 β -[4-[2-(diméthylamino)éthoxy]phényl]-spiro(estra-1,3,5(10)-triène-17,2'(5'H)-furan)-3-ol,
- 10 - (17R) 4',5'-dihydro-11 β -[4-[2-(diméthylamino)éthoxy]phényl]-spiro(estra-1,3,5(10)-triène-17,2'(3'H)-furan)-3-ol,
- 11 β -[4-[2-(diéthylamino)éthoxy]phényl]-19-nor-17 α -pregna-1,3,5(10)-trièn-20-yne-3,17 β -diol,
- 11 β -[4-[2-(diéthylamino)éthoxy]phényl]-estra-1,3,5(10)-triène-3,17 β -diol,
- 11 β -[4-[2-(1-pipéridinyl)éthoxy]phényl]-19-nor-17 α -pregna-1,3,5(10)-trièn-20-yne-3,17 β -diol,
- 15 - gamma-lactone de l'acide (17 α)-11 β -[4-[2-(diéthylamino)éthoxy]phényl]-3,17 β -dihydroxy-19-norpregna-1,3,5(10)-triène-21-carboxylique,
- gamma-lactone de l'acide (17 α)-3,17 β -dihydroxy-11 β -[4-[2-(1-pipéridinyl)éthoxy]phényl]-19-norpregna-1,3,5(10)-triène-21-carboxylique,
- 11 β -[4-[2-(diéthylamino)éthoxy]phényl]-3-hydroxy-estra-1,3,5(10)-trièn-17-one,
- 3-hydroxy-11 β -[4-[2-(1-pipéridinyl)éthoxy]phényl]-estra-1,3,5(10)-trièn-17-one,
- 20 - 11 β -[4-[2-[2-aza-bicyclo(2.2.1)hept-2-yl]éthoxy]phényl]-estra-1,3,5(10)-triène-3,17 β -diol.

Les composés de formule (I) sont des composés connus. Ils sont spécifiquement décrits ou sont inclus dans des formules générales des brevets suivants :

EP-B-0097572, FR-B-2640977, EP-B-0305242, FR-B-2596395, EP-B-0308345.

25

Dans ces brevets, il est enseigné que les composés rentrant dans des formules générales très larges peuvent avoir une activité antigluco-corticoïde, antiprogestomimétique, progestomimétique, androgène, antiandrogène, estrogène ou antiestrogène.

La demanderesse a mis en lumière de nouvelles propriétés concernant une sélection très restreinte de ces composés ayant comme point commun, en position 11, un groupement aminoalkyloxy éventuellement substitué et le cycle A aromatique substitué par un groupement OH en position 3.

30

Il n'est en effet en aucun cas enseigné dans ces brevets que les produits de formule (I) selon l'invention possèdent une activité estrogénique dissociée.

Par activité estrogénique dissociée, on entend une activité estrogénique au niveau osseux tout en ne manifestant qu'une activité minimale au niveau utérin, n'entraînant ainsi pas de prolifération endométriale (activité bien inférieure à celle de l'oestradiol).

35

Par ailleurs, les composés selon l'invention présentent les avantages suivants :

- Ils présentent une activité antiestrogène au niveau du sein. A l'opposé de l'oestradiol ils ne stimulent pas la croissance de cellules tumorales mammaires humaines et même peuvent inhiber leur croissance. Les composés selon l'invention sont donc particulièrement avantageux pour le traitement de la ménopause chez les femmes à risque de cancer mammaire (antécédents familiaux) qui sont donc exclues d'un traitement substitutif par l'oestradiol,
- 40 - Ils entraînent un abaissement du taux de cholestérol sérique à un niveau équivalent à celui induit par l'oestradiol. Ils renforcent ainsi la protection cardio-vasculaire. Enfin, les composés selon l'invention ne présentant pas d'activité estrogène au niveau utérin, ne nécessitent pas d'être administrés en association avec un composé progestomimétique.

45

L'invention s'étend aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins l'un des médicaments tels que définis ci-dessus.

Les composés de formule (I) sont utilisés par voie digestive, parentérale ou locale, par exemple par voie percutanée. Ils peuvent être prescrits sous forme de comprimés simples ou dragéifiés, de gélules, de granulés, de suppositoires, d'ovules, de préparation injectable, de pommades, de crèmes, de gels, de microsphères, d'implants, d'anneaux intravaginal, de patchs, de sprays, lesquels sont préparés selon les méthodes usuelles.

50

Le ou les principes actifs peuvent y être incorporés à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

55

La posologie utile varie en fonction de l'affection à traiter et de la voie d'administration ; elle peut varier par exemple de 0,5 à 100 mg par jour chez l'adulte par voie orale.

Certains composés de formule (I) sont des composés connus uniquement à titre de composés intermédiaires.

L'invention a donc pour objet à titre de médicaments, les composés de formule (I) dans laquelle R_1 et R_2 identiques ou différents représentent un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone et X et Y forment ensemble un groupement oxo, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

L'invention a donc également pour objet les compositions pharmaceutiques les renfermant.

Tests pharmacologiques

Molécules étudiées

E2 : Oestradiol

A : 11 β -[4-[2-(1-pyrrolidinyl)éthoxy]phényl]-estra-1,3,5(10)-triène-3,17 β -diol,

B : 11 β -[4-[2-(1-pipéridinyl)éthoxy]phényl]-estra-1,3,5(10)-triène-3,17 β -diol,

C : 11 β -[4-[2-(diéthylamino)éthoxy]phényl]-estra-1,3,5(10)-triène-3,17 β -diol,

D : 11 β -[4-[2-(1-pipéridinyl)éthoxy]phényl]-19-nor-17 α -pregna-1,3,5(10)-trièn-20-yne-3,17 β -diol,

E : 3-hydroxy-11 β -[4-[2-(1-pipéridinyl)éthoxy]phényl]-estra-1,3,5(10)-trièn-17-one.

Effet sur la prolifération de cellules mammaires

L'activité proliférative des molécules est étudiée comparativement à celle de l'oestradiol sur les cellules mammaires humaines MCF-7 en culture.

Pour mettre en évidence un effet agoniste de l'oestradiol et/ou des molécules testées, le milieu de culture d'entretien des cellules (riche en facteurs de croissance et en stéroïdes) est remplacé par un milieu appauvri, entre autres dépourvu de stéroïdes (DMEM supplémenté par 5 % de sérum déstéroïdé et sans rouge de phénol). Les cellules subissent ce sevrage deux jours avant le début de l'essai.

Après 7 jours de culture en présence des produits à étudier, la prolifération cellulaire est évaluée par dosage du DNA. Dans chaque essai, l'effet de l'oestradiol à 10^{-10} M (croissance cellulaire en présence d'oestradiol moins croissance cellulaire en présence du solvant) détermine le 100 % de l'activité agoniste. L'activité des molécules est évaluée en comparaison à ce témoin interne. Les molécules induisant une croissance cellulaire identique à celle observée avec le solvant seul sont classées "inactives", celles induisant une croissance cellulaire inférieure à celle observée avec le solvant sont classées "inhibiteur".

	E2	A	B	D
Activité	Agoniste	inactif	inactif	inhibiteur

Etude de l'impact osseux d'un produit chez la rate femelle ovariectomisée à l'âge de 3 mois.

Les composés A, B, C, D, E sont testés afin de déterminer leur effet sur la masse osseuse et sur l'activité de formation et de résorption dans le modèle de la rate ovariectomisée à l'âge de 3 mois. Les animaux sont traités en préventif.

Animaux :	
Espèce	rat
Souche	Sprague-Dawley
Sexe	femelle
Poids	250 g à 280 g
Nbre d'animaux/groupe	8

Produits :

1 - Produit à tester : Produits A, B, C, D, E

- * véhicule(s) : huile de maïs, méthylcellulose 0,5 %
- * dose(s) : une dose par produit testé (0,3 mg/kg/j)
- * nombre d'administrations : une fois/jour ; 5 jours/semaine pendant 4 semaines
- * voie d'administration : voie orale pour les produits
- * volumes : 5 ml/kg (p.o.)

- * délai entre la dernière injection et le sacrifice : 24 heures
- * nombre d'administrations : 20.

2 - Produit de référence : le 17β oestradiol est administré par voie sous cutanée à la dose 0,1 mg/kg/j en solution dans un mélange d'huile de germe de maïs-alcool benzylique (99:1, v/v) sous un volume de 0,2 ml/kg.

Protocole expérimental

Animaux

L'étude est réalisée chez des rats femelles ovariectomisées à l'âge de 3 mois. Les animaux sont maintenus dans une pièce climatisée (température $20^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) et groupés par 4 dans des boîtes. Les animaux reçoivent, ad libitum, de l'eau déminéralisée et des aliments comprimés (bouchons : AO4CR-10 UAR).

Chirurgie

Des rats femelles âgées de 3 mois pesant environ 250 g sont ovariectomisées sous anesthésie à l'Imalgène 1000, à la dose de 100 mg/kg par voie intrapéritonéale (i.p.) et sous un volume de 1 ml/kg. Ils reçoivent également du Nembutal (3 mg/kg i.p. sous un volume de 0,3 ml/kg).

Après incision latérale, les plans cutanés et musculaires sont sectionnés. L'exérèse de chaque ovaire se fait après ligature de l'oviducte.

Les rats témoins "SHAM" sont anesthésiés dans les mêmes conditions. Après incision des plans cutanés et musculaires, chaque ovaire est exposé puis replacé in situ.

Traitement

Les effets des produits sont déterminés en traitement préventif. Ils sont administrés immédiatement après l'ovariectomie. Les animaux répartis en groupes de 8.

Groupe 1 : rats témoins "SHAM" recevant le ou les véhicules

Groupe 2 : rats témoins "OVX" recevant le ou les véhicules

Groupes X : rats "OVX" recevant respectivement les doses définies du ou des produits à tester.

Prélèvements sanguins

Au terme des 4 semaines (durée de l'étude) les animaux sont décapités par guillotine. Les sérums recueillis après centrifugation sont conservés à -20°C .

Un bilan lipidique sera établi à partir des dosages sériques du cholestérol total, des triglycérides et des phospholipides sur une aliquote de sérum de 500 μl . La baisse du taux de cholestérol sérique est exprimée en % par rapport au taux présenté par les animaux ovariectomisés ne recevant que le solvant.

Prélèvements d'organes

Après sacrifice des animaux, les organes suivants sont prélevés :

- tractus génital

Les utérus sont prélevés. Ces derniers sont pesés. L'augmentation du poids est exprimée, en % du poids de l'utérus des animaux ovariectomisés ne recevant que le solvant.

- au niveau osseux :

La masse osseuse (BMD ou Bone mineral density = densité minérale osseuse) est mesurée par absorptiométrie biphotonique à rayons X en double énergie (DEXA). Les mesures sont réalisées sur les os excisés et débarrassés de tous les tissus mous. La BMD (Bone mineral density) est mesurée sur l'os entier ainsi que sur la partie métaphysaire au niveau de l'extrémité proximale pour le tibia gauche. Cette zone est définie comme étant la région la plus riche en os trabéculaire ; et par conséquent, est la plus sensible aux variations de volume osseux et de densité minérale osseuse.

Les résultats sont exprimés en % selon la formule :

$$\frac{\text{BMD produit testé} - \text{BMD OVX}}{\text{BMD SHAM} - \text{BMD OVX}} \times 100$$

	Dose	OS TIBIA	UTERUS	Cholestérol
	mg/kg	densité %	Poids %	%
E2	0,1 sc	105	359	-35
A	0,3 po	68	70	-53
B	0,3 po	60	68	-50
C	0,3 po	63	75	-55
D	0,3 po	66	88	-50
E	0,3 po	77	59	-52
OVX		0		
SHAM		100		

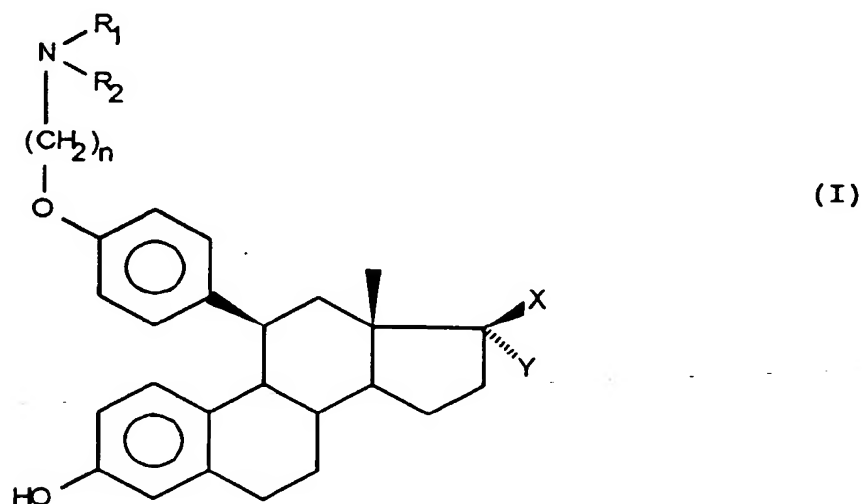
Nota : pour l'oestradiol : moyenne de 4 essais, pour le composé B, moyenne de 3 essais.

Conclusions

Les composés selon l'invention offre une protection osseuse efficace (>60 %), tout en montrant une activité utéro-trophique minimale en comparaison de celle provoquée par l'oestradiol. De plus, on observe une baisse significative du taux de cholestérol total.

Revendications

1. Application de composés de formule générale (I) :



dans laquelle :

n est un entier égal à 2 ou 3,
soit R_1 et R_2 identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone,

soit R₁ et R₂ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle mono ou polycyclique, saturé ou insaturé, aromatique ou non aromatique, de 5 à 15 chaînons renfermant éventuellement de 1 à 3 hétéroatomes additionnels choisis parmi l'oxygène, le soufre et l'azote, non substitué ou substitué,

soit X représente un radical hydroxyle éventuellement estérifié et Y représente un atome d'hydrogène, un radical alkényle ou alkynyle renfermant de 2 à 4 atomes de carbone, soit X et Y forment ensemble avec l'atome de carbone qui les portent l'un des cycles suivants :



soit X et Y forment ensemble un groupement oxo, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement hormonal substitutif de la ménopause, ou de la pérимénopause, ne présentant que peu ou pas d'activité estrogène au niveau utérin.

2. Application selon la revendication 1, caractérisée en ce que le médicament est destiné à la prévention ou au traitement de l'ostéoporose.
3. Application selon la revendication 1 ou 2, des composés de formule (I) telle que définie à la revendication 1 dans laquelle n est égal à 2.
4. Application selon la revendication 1 ou 2, des composés de formule (I) telle que définie à la revendication 1 ou 2 dans laquelle :

n est égal à 2,

soit R₁ et R₂ identique ou différents représentent un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, soit R₁ et R₂ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un groupement pipéridino, pyrrolidino ou 2-aza-bicyclo(2.2.1)hept-2-yle,

soit X représente un radical hydroxyle et Y représente un atome d'hydrogène, un radical -C≡CH, -C≡C-Me, -CH=CH-Me (E) ou -CH=CH-Me (Z),

soit X et Y forment ensemble avec l'atome de carbone qui les portent l'un des cycles tels que définis à la revendication 1, ainsi que de leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

5. Application selon la revendication 1 ou 2, des composés de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 3 dont les noms suivent :
 - 11β-[4-[2-(diméthylamino)éthoxy]phényl]-19-nor-17α-pregna-1,3,5(10)-triène-20-yne-3,17β-diol,
 - 11β-[4-[2-(1-pyrrolidinyl)éthoxy]phényl]-estra-1,3,5(10)-triène-3,17β-diol,
 - 11β-[4-[2-(1-pipéridinyl)éthoxy]phényl]-estra-1,3,5(10)-triène-3,17β-diol,
 - (17R) 11β-[4-[2-(diméthylamino)éthoxy]phényl]-spiro(estra-1,3,5(10)-triène-17,2'(5'H)-furan)-3-ol,
 - (17R) 4',5'-dihydro-11β-[4-[2-(diméthylamino)éthoxy]phényl]-spiro(estra-1,3,5(10)-triène-17,2'(3'H)-furan)-3-ol
 - 11β-[4-[2-(diéthylamino)éthoxy]phényl]-19-nor-17α-pregna-1,3,5(10)-triène-20-yne-3,17β-diol,
 - 11β-[4-[2-(diéthylamino)éthoxy]phényl]-estra-1,3,5(10)-triène-3,17β-diol,
 - 11β-[4-[2-(1-pipéridinyl)éthoxy]phényl]-19-nor-17α-pregna-1,3,5(10)-triène-20-yne-3,17β-diol,
 - gamma-lactone de l'acide (17α)-11β-[4-[2-(diéthylamino)éthoxy]phényl]-3,17β-dihydroxy-19-norpregna-1,3,5(10)-triène-21-carboxylique,
 - gamma-lactone de l'acide (17α)-3,17β-dihydroxy-11β-[4-[2-(1-pipéridinyl)éthoxy]phényl]-19-norpregna-1,3,5(10)-triène-21-carboxylique,
 - 11β-[4-[2-(diéthylamino)éthoxy]phényl]-3-hydroxy-estra-1,3,5(10)-triène-17-one,
 - 3-hydroxy-11β-[4-[2-(1-pipéridinyl)éthoxy]phényl]-estra-1,3,5(10)-triène-17-one,
 - 11β-[4-[2-[2-aza-bicyclo(2.2.1)hept-2-yl]éthoxy]phényl]-estra-1,3,5(10)-triène-3,17β-diol.
6. Application des composés de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 5 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des femmes à risque de cancer mammaire.

7. A titre de médicaments, les composés de formule (I) telle que définie à la revendication 1 dans laquelle R_1 et R_2 identiques ou différents représentent un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone et X et Y forment ensemble un groupement oxo, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

8. Compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins l'un des médicaments tels que définis à la revendication 7.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numéro de la demande
EP 97 40 3115

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.6)
A,D	EP 0 097 572 A (ROUSSEL-UCLAF) voir le document en entier, surtout pages 19-22, 41, 81-84 (tableau) & FR 2 640 977 A (ROUSSEL-UCLAF) ---	1-8	A61K31/565 A61K31/58 A61K31/585
A,D	EP 0 305 242 A (ROUSSEL-UCLAF) voir le document en entier, surtout page 10 lignes 13-32, et formule III (III'). ---	1-5,7,8	
A,D	FR 2 596 395 A (ROUSSEL-UCLAF) voir le document en entier, surtout page 7 lignes 29-40; page 8 lignes 1-29 ---	1-6	
A,D	EP 0 308 345 A (ROUSSEL-UCLAF) voir le document en entier, surtout page 9 lignes 53-65; page 10 lignes 1-34 ---	1-6	
Y	QIAN: "Synthesis and biological activities of 11-beta-substituted estradiol as potential antiestrogens" STEROIDS, vol. 55, no. 5, mai 1990, pages 238-241, XP002041035 * le document en entier *	1,3-6	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.6) A61K
Y	CVRTILA: "Estrogen and progestin receptors determined in the presence of natural and synthetic ligands and their relationship in primary human breast cancer" PERIOD. BIOL., vol. 88, no. 3, 1986, pages 253-260, XP002041036 * le document en entier *	1,3-6	
-/-			
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche LA HAYE		Date d'achèvement de la recherche 12 mars 1998	Examineur Gac, G
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>I : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons à : membre de la même famille, document correspondant</p>			

EPO FORM 1503 03 82 (P) (C02)



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numéro de la demande
EP 97 40 3115

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.C1.6)
A	GOTTARDIS: "Effect of steroidal and nonsteroidal antiestrogens on the growth of a tamoxifen-stimulated human endometrial carcinoma (EnCa101) in athymic mice" CANCER RES., vol. 50, no. 11, 1990, pages 3189-3192, XP002041037 voir page 3190 structure de RU39411 voir page 3191, colonne de gauche dernier paragraphe, colonne de droite premier et troisième paragraphes, Figures 5 et 6 voir page 3192 second, mais surtout troisième paragraphe ---	1,3-6	
A	GOTTARDIS: "Inhibition of tamoxifen-stimulated growth of an MCF-7 tumor variant in athymic mice by novel steroidal antiestrogens" CANCER RES., vol. 49, no. 15, 1989, pages 4090-4093, XP002041038 * le document en entier * -----	1,3-6	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.C1.6)
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche LA HAYE		Date d'achèvement de la recherche 12 mars 1998	Examineur Gac, G
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons S : membre de la même famille, document correspondant</p>			

EPO FORM 1503 03/82 (P4/C02)

THIS PAGE BLANK (USPTO)